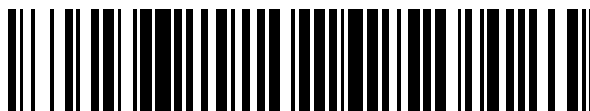


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 484**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61B 5/04 (2006.01)

A61B 5/0488 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2009 E 09828105 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2355893**

54 Título: **Dispositivos para optimizar la colocación de electrodos para la estimulación antiinflamatoria**

30 Prioridad:

18.11.2008 US 115806 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.04.2014

73 Titular/es:

**SETPPOINT MEDICAL CORPORATION (100.0%)
27441 Tourney Road, Suite 200
Valencia, CA 91355, US**

72 Inventor/es:

FALTYS, MICHAEL ALLEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 452 484 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivos para optimizar la colocación de electrodos para la estimulación antiinflamatoria

Antecedentes de la invención

5 La inflamación es una respuesta biológica compleja a los patógenos, al daño celular y/o a los irritantes biológicos. La inflamación puede ayudar a un organismo a eliminar estímulos lesivos y a iniciar el proceso de curación del tejido, y normalmente está fuertemente regulada por el cuerpo. Sin embargo, una inflamación inadecuada o no controlada también puede dar lugar a diversas patologías, incluyendo enfermedades tales como fiebre del heno, aterosclerosis, artritis (reumatoide, bursitis, artritis gotosa, polimialgia reumática, etc.), asma, enfermedades autoinmunitarias, inflamación crónica, prostatitis crónica, glomerulonefritis, nefritis, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, rechazo en trasplantes, vasculitis, miocarditis, colitis, etc. En las enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, el sistema inmunitario desencadena inadecuadamente una respuesta inflamatoria, provocando daños a sus propios tejidos.

15 La inflamación puede clasificarse como aguda o crónica. La inflamación aguda es la respuesta inicial del cuerpo ante estímulos dañinos y se consigue mediante un mayor movimiento de plasma y leucocitos desde la sangre a los tejidos lesionados. Una cascada de acontecimientos bioquímicos se propaga y madura la respuesta inflamatoria, implicando al sistema vascular local, al sistema inmunitario y a diversas células dentro del tejido lesionado. La inflamación prolongada, conocida como inflamación crónica, da lugar a un cambio progresivo en el tipo de células que están presentes en el lugar de la inflamación y está caracterizada por la destrucción y curación simultáneas del tejido desde el proceso inflamatorio.

20 El sistema nervioso y, en particular, el nervio Vago, ha participado como modulador de la respuesta inflamatoria. El nervio Vago es parte de un reflejo inflamatorio, que también incluye el nervio esplénico, el nervio hepático y el nervio trigémino. El brazo eferente del reflejo inflamatorio puede denominarse vía colinérgica antiinflamatoria. Por ejemplo, Tracey y col. han declarado anteriormente que el sistema nervioso regula la inflamación sistémica por la vía del nervio Vago. Esta vía puede implicar la regulación de citocinas inflamatorias y/o la activación de granulocitos. Por lo tanto, se cree que una adecuada modulación del nervio Vago (u otras partes del reflejo inflamatorio) pueden ayudar a regular la inflamación. La inhibición del reflejo inflamatorio se describe con más detalle en la Patente estadounidense nº 6.610.713, presentada el 15 de mayo de 2001, y titulada "INHIBICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE CITOCINAS INFLAMATORIAS POR AGONISTAS COLINÉRGICOS Y ESTIMULACIÓN DEL NERVI VAGO"; pendiente de Publicación de Solicitud de Patente estadounidense nº 2008/0140138, presentada el 26 de febrero de 2003 y titulada "INHIBICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE CITOCINAS INFLAMATORIAS POR ESTIMULACIÓN DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS CEREBRALES"; pendiente de Publicación de Solicitud de Patente estadounidense nº 2004/0038857, con una fecha de prioridad del 15 de mayo de 2001 y titulada "INHIBICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE CITOCINAS INFLAMATORIAS POR AGONISTAS COLINÉRGICOS Y ESTIMULACIÓN DEL NERVI VAGO"; y pendiente de Publicación de Solicitud de Patente estadounidense nº 2006/0178703, presentada el 22 de diciembre de 2005 y titulada "TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS POR ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL NERVI VAGO".

Un sistema para estimular uno o varios nervios del reflejo inflamatorio puede incluir uno o varios conductores eléctricos que pueden implantarse de forma aguda o crónica, y que pueden colocarse junto a, o en contacto con, el nervio Vago u otros nervios del reflejo inflamatorio y, en particular, el reflejo antiinflamatorio colinérgico.

40 Desgraciadamente, la estimulación del reflejo inflamatorio se hace difícil por los artefactos y/o los efectos secundarios de la estimulación. La mayoría de los dispositivos para la estimulación (neuroestimulación) van dirigidos a neuronas o músculos con electrodos que generan corriente para activar dichos órganos. Lo ideal sería que dichos dispositivos estimularan solamente el tejido u órgano objeto de tratamiento. Más ideal aún sería que la estimulación del tejido u órgano objeto de tratamiento fuera lo suficientemente precisa como para evitar la estimulación colateral. Así mismo, la estimulación debería provocar el efecto deseado, sin desencadenar otros efectos. En la práctica, la estimulación localizada ha resultado muy difícil y prácticamente inviable. Una estimulación no intencionada de órganos colaterales desde electrodos no específicos puede resultar lo suficientemente perjudicial como para impedir el tratamiento y/o reducir la eficacia del mismo requiriendo una estimulación por debajo del nivel óptimo.

50 Además, el entorno de estimulación *in vivo* puede ser muy poco homogéneo en cuanto a las características de conductividad eléctrica y activación de órganos (p. ej., diámetro de fibra). La importancia práctica de esta falta de homogeneidad es que los cambios de posición en los electrodos de estimulación pueden modificar la vía de la corriente activadora, o las características de la propia corriente estimuladora, como la amplitud, el ritmo, la polaridad, la asimetría del pulso, etc. En consecuencia, controlar la posición de los electrodos es fundamental para el éxito en las terapias de neuroestimulación, especialmente aquellas en las que la estimulación colateral plantea un problema. En el presente documento se describen dispositivos y procedimientos para una óptima colocación del electrodo durante la cirugía y una optimización de los parámetros de estimulación.

Los sistemas disponibles en la actualidad para estimular nervios del reflejo inflamatorio, como el nervio Vago, suelen resultar inadecuados para la estimulación del nervio Vago con el fin de regular la inflamación, bien porque no serían

efectivos para inhibir la inflamación, o bien porque darían lugar a la aparición de efectos secundarios no deseados. La configuración de los electrodos y estimuladores, incluyendo la configuración de los electrodos de estimulación de los conductores eléctricos, junto con el nivel, la duración y la frecuencia de la estimulación, son fundamentales para inhibir o modular la respuesta inflamatoria adecuadamente (p. ej., sin insensibilizar el reflejo inflamatorio).

5 Por ejemplo, la publicación de las solicitudes de patentes estadounidenses nº 2006/0287678, 2005/0075702, y 2005/0075701, de Shafer, describen un dispositivo y un procedimiento para estimular neuronas del sistema nervioso simpático, incluyendo el nervio esplénico, para atenuar una respuesta inmunitaria. De manera similar, la publicación de las solicitudes de patentes estadounidenses nº 2006/0206155 y 2006/010668 describen la estimulación del nervio Vago por un electrodo implantado. La publicación de la solicitud de patente estadounidense nº 2007/0027499 describe un dispositivo y un procedimiento para tratar trastornos del estado de ánimo utilizando estimulación eléctrica. La publicación de la solicitud de patente estadounidense nº 2006/0229677, de Moffitt y col., describe la estimulación por vía transvascular de un tronco nervioso a través de un vaso sanguíneo. La Patente estadounidense nº 7.269.457, de Shafer y col., también describe un sistema para la estimulación del nervio vago con control del ritmo cardíaco en múltiples sitios. Todas estas solicitudes de patentes publicadas y patentes expedidas describen sistemas y procedimientos para estimular los nervios, incluyendo el nervio Vago. Sin embargo, ninguna de estas publicaciones enseña o sugiere la estimulación del reflejo inflamatorio, incluyendo el nervio Vago, mediante el uso de un sistema o procedimiento que evite la insensibilización del reflejo inflamatorio y los efectos o artefactos no deseados, como tirones musculares o convulsiones, dolor, efectos cardíacos (p. ej., aumento del ritmo cardíaco), ronquera, etc.

20 En la práctica, cuando un cirujano está introduciendo un electrodo, la posición del electrodo tiene que ser necesariamente aproximada, ya que la implantación suele hacerse a través de un catéter u otras técnicas mínimamente invasivas, o utilizando técnicas de diagnóstico por imagen indirectas. Por este motivo, para un doctor suele ser difícil implantar un electrodo con precisión. Además, los inventores han averiguado que la colocación correcta de un electrodo puede variar en función de la variabilidad del paciente. Esto significa que una posición óptima en un paciente (p. ej., cierta proximidad con el nervio vago) puede no ser tan buena o resultar inútil en otro paciente. De este modo, aunque un cirujano puede aplicar los sistemas de estimulación, incluyendo los descritos anteriormente, mediante el uso de un protocolo conocido, dicha inserción no suele producir artefactos mínimos por estimulación, especialmente en relación con el efecto deseado. Para corregir esto, simplemente pueden aumentarse los niveles de estimulación (p. ej., aumentando la intensidad o la frecuencia) para obtener una estimulación deseada, frecuentemente a costa de un mayor artefacto o efecto secundario. Además, incluso en los casos en que se implanta un electrodo de estimulación utilizando una técnica de "ensayo y error", puede resultar excesivamente difícil o costoso examinar el artefacto por estimulación al determinar la posición óptima, sobre todo de una manera fiable y reproducible.

35 El documento WO 2007/133718 desvela un procedimiento y un sistema para detectar no invasivamente potenciales de acción nerviosa importantes. El aparato se compone de un estimulador, un par de electrodos estimuladores conectados al estimulador, un detector, un par de electrodos detectores conectados al detector y un disyuntor.

El documento US 2008/0140141 desvela un sistema que se compone de un dispositivo de electrodo y una unidad de control adaptada para accionar dicho dispositivo de electrodo.

40 Por tanto, existe la necesidad de conductores y sistemas eléctricos que incluyan conductores eléctricos que estén configurados para modular adecuadamente el reflejo inflamatorio sin causar efectos secundarios o artefactos no deseados debido a la estimulación.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un sistema para optimizar la posición de un electrodo en relación con el reflejo inflamatorio de un sujeto de acuerdo con la reivindicación 1.

45 En el presente documento se describen sistemas, dispositivos y procedimientos, sin que dichos procedimientos formen parte de la invención, para optimizar la posición de electrodos para la estimulación del reflejo inflamatorio con el fin de inhibir o modular de otro modo la inflamación. En particular, en el presente documento se describen sistemas, dispositivos y procedimientos para optimizar la posición de uno o varios electrodos en relación con una o varias partes del reflejo inflamatorio, tales como el nervio vago, el nervio esplénico, el nervio hepático y el nervio trigémino.

55 En algunas variantes, la posición del electrodo (o electrodos) de estimulación se optimiza detectando y/o midiendo los "artefactos por estimulación" durante la introducción/implantación y programación del electrodo. Algunos de los dispositivos, sistemas y procedimientos permiten que el médico, o un dispositivo de análisis, reciba información en tiempo real durante la implantación o después de la misma. El artefacto por estimulación se define generalmente como una señal o varias señales desde el electrodo que no forman parte de la estimulación deseada. Por ejemplo, el artefacto por estimulación puede ser eléctrico (p. ej., electrocardiografía (ECG, EKG), electromiografía (EMG)), tirón muscular, calambre, convulsiones, efectos cardíacos (variabilidad, aumento o disminución del ritmo cardíaco, etc.), u otros efectos no deseados, según se describe más adelante. En consecuencia, los sistemas y procedimientos aquí

descritos pueden incluir uno o varios sensores para detectar y/o medir dicho artefacto por estimulación, y también pueden incluir la visualización o el análisis del mismo. Se puede utilizar la información obtenida a partir de determinados aspectos del artefacto por estimulación para colocar el electrodo, y/o para elegir qué electrodos se utilizan en un dispositivo para la estimulación.

5 En algunas variantes, el artefacto por estimulación se puede detectar desde los mismos electrodos que están aplicando la estimulación, o desde electrodos diferentes en el mismo conductor. El artefacto también puede medirse mediante un electrodo/conductor remoto. El artefacto puede medirse simultáneamente con estimulación aplicada, y/o puede medirse entre pulsos de estimulación. Los artefactos medidos pueden consistir en cualesquiera fenómenos eléctricos adecuados, como electromiografías (EMG) y electrocardiografías (EKG, ECG), y/o potenciales evocados como los evocados a, o desde, un órgano objeto de tratamiento como el Bazo. Se pueden utilizar otros sensores para detectar el artefacto por estimulación como, p. ej., sensores de temperatura, sensores de resistencia del tejido y sensores químicos.

10 Además de detectar y/o medir el artefacto para optimizar la colocación del electrodo, los dispositivos, sistemas y procedimientos objetivo que se describen en el presente documento también se pueden utilizar para aumentar la respuesta objetivo y minimizar la respuesta del artefacto (p. ej., minimización del ritmo cardíaco y aumento del potencial evocado esplénico).

15 Generalmente, separar un artefacto por estimulación de una estimulación resulta complicado por el hecho de que un estímulo suele ser mucho mayor que una señal intencionada evocada o de artefacto. En el presente documento se describen algunos mecanismos para facilitar la medición en estas condiciones, como, p. ej., amplificadores de rápida recuperación con ancho de banda de alta capacidad, señales de codificación analógica, codificación digital, procesamiento de señales como el cálculo del valor medio y la autocorrelación.

20 Además de los procedimientos y dispositivos para optimizar la posición del electrodo, el artefacto por estimulación se puede controlar optimizando el tipo de electrodo y/o los parámetros de estimulación. Por ejemplo, el electrodo (o electrodos) utilizado se puede configurar para optimizar la estimulación de una parte del reflejo inflamatorio (tal como el nervio vago, el nervio esplénico, el nervio hepático y el nervio trigémino). En algunas variantes, el nivel de estimulación aplicado puede ser especialmente importante para evitar la excesiva estimulación (p. ej., insensibilización) del reflejo inflamatorio, evitando la inhibición (o inhibición a largo plazo) del mismo. Por ejemplo, se pueden optimizar la intensidad (voltaje y/o nivel de corriente), la duración, la frecuencia, etc. La estimulación de baja intensidad o particularmente infrecuente puede tener una importancia especial. Cualquiera de los procedimientos, dispositivos y sistemas para optimizar la posición de los electrodos de estimulación puede utilizarse también junto con cualquiera de los electrodos y/o protocolos de estimulación optimizados, o procedimientos para optimizar los electrodos y/o protocolos de estimulación. En la práctica, la posición del electrodo puede ser fundamental.

25 En general, los procedimientos descritos en el presente documento incluyen la monitorización en tiempo real de uno o varios " artefactos" durante la implantación. En algunas variantes se puede promediar el artefacto monitorizado. Por ejemplo, se pueden monitorizar las señales por electromiografía (respuesta del músculo). En algunas variantes, también se puede utilizar un electrocardiograma (p. ej., del tórax) para medir cambios en el ritmo cardíaco (p. ej., variabilidad del ritmo cardíaco). Se pueden utilizar cambios en el ritmo cardíaco tanto para confirmar la posición relativa a una parte del reflejo inflamatorio, tal como el nervio vago, como para determinar un artefacto no deseado. En algunas variantes, los potenciales evocados, bien del nervio objeto de tratamiento (p. ej., el nervio vago, el nervio esplénico, el nervio hepático, el nervio trigémino, etc.), o bien de nervios cercanos o contiguos que no forman parte del reflejo inflamatorio, se pueden monitorizar como artefacto por estimulación.

30 Por ejemplo, se puede estimular una neurona utilizando un electrodo implantado en una primera posición, y los potenciales evocados se pueden monitorizar a medida que se propagan desde el sitio de implantación del nervio. Se pueden realizar múltiples estimulaciones y las respuestas evocadas en uno o varios nervios (tanto si son nervios objeto de tratamiento como si no) se pueden promediar en estas múltiples estimulaciones. Monitorizar el potencial evocado puede permitir la confirmación de que se está estimulando el nervio y los nervios contiguos no.

35 En una variante, se utiliza un sensor de monitorización (p. ej., electrodo) para detectar un artefacto por estimulación. En algunas variantes, se pueden medir y utilizar múltiples modalidades de artefacto para optimizar la posición. Por ejemplo, una primera modalidad de artefacto puede ser la electromiografía o el tirón muscular. La medición de la electromiografía o el tirón muscular puede hacerse a través de uno o varios pares de la sonda multipolar que aplique el estímulo. De esta forma, el artefacto por electromiografía puede medirse cerca del lugar del estímulo (p. ej., el cuello). Una segunda modalidad de artefacto puede ser el electrocardiograma, que se puede utilizar para medir uno o varios componentes del ciclo cardíaco (p. ej., el ritmo cardíaco, etc.). Se puede utilizar el mismo electrodo o electrodos distintos para medir el electrocardiograma (p. ej., electrodos torácicos). Se puede medir una tercera modalidad de artefacto (p. ej., los potenciales evocados o los potenciales de acción compuestos). En la práctica, se pueden utilizar y ponderar cualesquiera combinaciones de estas modalidades de artefacto. Por ejemplo, se puede ponderar el artefacto por electromiografía o tirón muscular más que el artefacto por electrocardiograma (o viceversa).

40 Se puede utilizar cualquier tipo de electrodo de estimulación adecuado, incluyendo uno o varios electrodos con efecto de campo, electrodos multipolares (p. ej., bipolares, octopolares), electrodos de tipo brazaletes, electrodos de

gancho, etc. Las técnicas descritas en el presente documento resultan especialmente útiles para los electrodos con efecto de campo cuya posición puede ajustarse durante la cirugía, o cualquier sonda que incluya contactos múltiples, o cualquier estimulador que pueda ajustarse para modificar el parámetro de estimulación (p. ej., intensidad, etc.).

5 También se describen en el presente documento amplificadores que están adaptados para detectar y/o medir uno o varios de estos artefactos relativos a la estimulación. Por ejemplo, la estimulación (que suele ser una señal de alta intensidad), debe aislarse debidamente del artefacto del estímulo con una relativa baja intensidad. Por ejemplo, un amplificador puede incluir un amplificador de rápida recuperación que fije el estímulo (p. ej. estímulo de 20 mV) para obtener la respuesta de baja intensidad (artefacto del estímulo como la electromiografía). El amplificador también puede incluir una capacidad de promediado adecuada que promedie el artefacto que sigue a la estimulación. El sistema puede utilizar esta información para generar una medición, tal como la potencia del artefacto. Por ejemplo, la potencia del artefacto puede ser una medida de la potencia total (p. ej., el área bajo la forma de onda) del artefacto objeto de medición. Los electrodos se pueden colocar o seleccionar para minimizar una medición como la potencia del artefacto. En una variante, el sistema incluye una sonda que tiene múltiples pares de electrodos, y que está configurada para incluir una salida de la potencia del artefacto para cada uno de los pares.

15 En algunas variantes, la optimización de la posición del electrodo incluye la medición del artefacto por estimulación entre los pulsos de la estimulación. Por ejemplo, los electrodos de estimulación se pueden configurar tanto para aplicar una señal de estimulación como para detectar una señal eléctrica. Las señales eléctricas detectadas desde estos electrodos se pueden analizar (p. ej., mediante envío a un módulo de análisis) para eliminar la estimulación y analizar cualquier señal eléctrica entre períodos de estimulación. Por ejemplo, la señal eléctrica medida desde los electrodos se puede bloquear con la señal de estimulación para poderla anular o aislar con el fin de eliminar la señal de estimulación de la señal recibida. De este modo, el módulo de análisis puede bloquear la señal aplicada de alta intensidad relativa y amplificar la señal registrada de baja intensidad relativa. Además, la señal se puede filtrar o condicionar. Por ejemplo, al utilizar un artefacto del estímulo de electromiografía, la señal se puede filtrar a 20-450 Hz, intervalo espectral que puede proporcionar información útil cuando se utiliza la electromiografía. Si el artefacto del estímulo medido es la variabilidad del ritmo cardíaco, la señal se puede filtrar para pasar dentro del intervalo espectral de 0,5 a 20 Hz.

Además de medir el artefacto del estímulo, el sistema puede medir el efecto deseado, incluyendo uno o varios indicadores de la inhibición de la inflamación. Por ejemplo, el sistema puede incluir uno o varios sensores para detectar y/o medir la inhibición de la inflamación en base a la temperatura corporal, la distribución de los tipos de células (p. ej., distribución de granulocitos), niveles de determinados neurotransmisores (p. ej., acetilcolina), y/o marcadores de inflamación tales como CD11, etc. Así, el sistema se puede configurar para optimizar la posición en función de la señal del artefacto (p. ej., tirón muscular, ritmo cardíaco, descarga nerviosa, etc.) y/o en función de la señal deseada (p. ej., inhibición de la inflamación).

Breve descripción de los dibujos

35 La Figura 1 ilustra la justificación y la hipótesis de la colocación guiada por artefactos y programación de conductores de electrodos percutáneos.

La Figura 2 muestra una curva de resistencia-duración correspondiente a una Rata estimulada en varios protocolos (etiquetados).

40 La Figura 3 muestra un esquema de una variación de un sistema de colocación guiado por artefactos (sistema para optimizar la colocación de uno o varios electrodos).

La Figura 4 ilustra una variante de esquemas correspondientes a un sistema de colocación guiado por artefactos, según se describe en el presente documento.

La Figura 5 es una tabla de variantes de artefactos que puede monitorizarse como parte de los sistemas de colocación descritos en el presente documento.

45 La Figura 6 es un esquema parcial de una variante de un sistema para optimizar la posición utilizando el artefacto por electromiografía.

Descripción detallada de la invención

En el presente documento se describen dispositivos, sistemas y procedimientos para optimizar la colocación de uno o varios electrodos. Por ejemplo, se puede optimizar la posición para estimular el reflejo inflamatorio y así inhibir la inflamación, minimizando o eliminando al mismo tiempo efectos secundarios no deseados. Entre los efectos secundarios se incluyen efectos cardíacos (depresión o aceleración del ritmo cardíaco, presión sanguínea, etc.), sequedad bucal, tirones o espasmos musculares, etc. Dichos efectos secundarios pueden derivarse de los artefactos por estimulación, que se pueden producir cuando se estimulan músculos, nervios u otros órganos cercanos, o que se pueden producir debido a una excesiva estimulación. Aunque los dispositivos, sistemas y procedimientos para optimizar la posición descritos en el presente documento estén dirigidos principalmente a optimizar la estimulación del reflejo inflamatorio (p. ej., el nervio vago), algunos de los dispositivos, sistemas y procedimientos descritos en el

presente documento también se pueden utilizar para optimizar la posición de otras zonas o sistemas corporales.

Según se muestra en la Figura 1, se han llevado a cabo estudios preliminares en ratas utilizando varios tipos de electrodos (gancho, con efecto de campo, de tipo brazaletes con cubierta) implantados para la estimulación del nervio vago con el fin de inhibir la inflamación a través del reflejo inflamatorio. La Figura 1 describe el problema al que se enfrentan los dispositivos, sistemas y procedimientos para optimizar la colocación de electrodos (conductores) para la estimulación. En base a experimentos preliminares, el problema más importante en la estimulación de las ratas es el efecto secundario del tirón muscular. El tirón muscular se puede producir debido a la estimulación no deseada de fibras musculares cercanas o de nervios que inervan fibras musculares. Este artefacto por estimulación se puede reducir cambiando la posición del electrodo. Esto guarda coherencia con otros informes anecdóticos de implantación de estimulación nerviosa, en los que la inserción percutánea de electrodos requiere una importante modificación o ajuste manual de electrodos individuales para conseguir una estimulación eficaz (p. ej., estimulación del nervio vago o "ENV"). La Figura 2 muestra curvas de resistencia-duración de este estudio preliminar llevado a cabo en ratas.

Según se ha mencionado antes brevemente, un sistema puede incluir un electrodo (o un conductor de electrodos que tenga múltiples electrodos), un estimulador (para aplicar energía desde el electrodo (o los electrodos)), un controlador (para controlar la estimulación y/u optimización), y un módulo de análisis para recibir corriente desde el controlador (y el electrodo y/u otros sensores) y detectar y analizar el artefacto por estimulación debido a la estimulación. El módulo de análisis puede ser un componente separado o puede formar parte del controlador. El sistema también puede incluir uno o varios sensores adicionales para detectar el artefacto por estimulación. En algunas variantes, el sistema también incluye una salida (p. ej., un monitor, uno o varios LED, una salida audible, una salida sin cable para la comunicación con un ordenador, etc.), para presentar un índice o factor del artefacto (tal como la potencia del artefacto) para el electrodo (o electrodos).

La Figura 3 muestra una variante de un esquema de un procedimiento para optimizar la posición de los electrodos basada en la información obtenida del artefacto por estimulación ("colocación guiada por artefactos y programación"). En la Figura 3, dos componentes, quirúrgico y de programación, contribuyen al procedimiento y sistema para optimizar la posición de los electrodos. Por ejemplo, la metodología quirúrgica puede incluir la implantación de un electrodo multipolar (p. ej., un electrodo octopolar) contiguo al nervio vago de un sujeto en la zona de su cuello. El conductor de electrodos (que contiene múltiples electrodos) se puede asegurar en una primera posición utilizando uno o varios anclajes de bloqueo/desbloqueo. En algunas variantes, el conductor se asegura en una posición para que, posteriormente, pueda recolocarse cada vez más o eliminarse por completo. En algunas variantes, el conductor se asegura para que no se mueva considerablemente (o permita pequeños ajustes). Un anclaje recolocable puede permitir que el conductor a implantar se sitúe en una primera posición y después se ajuste en una segunda posición, donde puede bloquearse nuevamente en su lugar. Por ejemplo, el conductor puede incluir un anclaje recolocable que contenga una multitud de dientes retraíbles que pueden conectarse al tejido y que se puedan desconectar. En algunas variantes, el conductor puede incluir una zona inflable/desinflable. Se pueden utilizar otras variantes de anclajes de bloqueo/desbloqueo en realizaciones que permitan recolocar el conductor.

En algunas variantes, el electrodo o conductor de electrodos utilizado se puede configurar tanto para aplicar energía con el fin de inhibir el reflejo inflamatorio (p. ej., mediante la estimulación del nervio vago) como para recibir una señal representativa del artefacto por estimulación (p. ej., electromiografías, electrocardiografías, potenciales evocados, etc.). En algunas variantes, el conductor incluye procesamiento (p. ej., filtros, amplificadores, etc.) que facilitan lo anterior.

Una vez implantado el conductor de electrodos múltiples, se pueden probar varias combinaciones de pares de electrodos. Por ejemplo, según se muestra en la Figura 3, se pueden aplicar pares de electrodos pulsátiles (p. ej., a 1-10 Hz) secuencialmente entre pares diferentes de los electrodos, y el artefacto medido (p. ej., electromiografía, electrocardiografía, etc.) a lo largo de la duración entre estímulos. El artefacto se puede correlacionar con el par de estimulación para poder calcular un índice (p. ej., potencia del artefacto) para cada par de electrodos. Por ejemplo, para un conductor de pares de seis electrodos, se pueden probar todas esas seis combinaciones de electrodos, y se puede proporcionar al médico un factor o índice de artefactos en tiempo real, tal como la potencia del artefacto, que le permitirá determinar qué par tiene el artefacto por estimulación más bajo y/o volver a colocar el electrodo. De esta forma, se puede determinar un par de electrodos (o un único electrodo cuando se utilice estimulación monopolar) óptimo. El sistema permite registrar o elegir el electrodo (o electrodos) óptimo(s), de manera que pueda realizarse una estimulación adicional del sujeto (tras la fase de optimización) utilizando este electrodo/par de electrodos óptimo.

El sistema puede incluir instrucciones (p. ej., programación) para evocar y analizar el artefacto asociado al electrodo (o electrodos). Por ejemplo, el controlador y/o módulo de análisis puede incluir instrucciones para filtrar una señal recibida tras la aplicación de la estimulación con el fin de determinar el artefacto de señalización (p. ej., potencial evocado, electrocardiografía, electromiografía). En algunas variantes, la programación también puede determinar un índice que represente el artefacto. Por ejemplo, la potencia del artefacto correspondiente a un electrodo o conjunto de electrodos en particular se puede determinar detectando y/o midiendo la señal posterior a una estimulación desde un electrodo o par de electrodos en particular. Se puede filtrar la señal para eliminar el pulso (o pulsos) de estimulación, y se puede filtrar con ancho de banda a una zona de interés en particular (p. ej., 20-450 Hz u otro intervalo aplicable a electromiografías, 0,5-20 Hz u otro rango aplicable a la variabilidad del ritmo cardíaco, etc.). Así mismo, se puede calcular el valor medio de múltiples estimulaciones, y el controlador y/o módulo de análisis puede

incluir instrucciones que determinen el cálculo del valor medio adecuado que se debe realizar (y/o el número de estimulaciones que se debe realizar para obtener un resultado aceptable).

- 5 Por ejemplo, en algunas variantes, el sistema produce una "potencia de artefacto" para el electrodo (o electrodos). En algunas variantes, la potencia de artefacto es el índice del artefacto por estimulación que se calcula desde el área debajo de la curva del artefacto por estimulación. También se pueden utilizar otros medios para cuantificar el artefacto por estimulación asociado a un electrodo. En algunas variantes, el índice para cada electrodo incluye una indicación de la magnitud del efecto deseado (p. ej., estimulación del reflejo inflamatorio, inhibición de la inflamación, etc.). El módulo puede incluir entradas desde uno o varios sensores, además del electrodo (o electrodos), y puede utilizar la totalidad o un subconjunto de dichas entradas para determinar el índice.
- 10 Según se ha mencionado, los sistemas, dispositivos y procedimientos pueden ayudar a optimizar la posición de uno o varios electrodos y/o pueden ayudar a optimizar la selección de uno o varios electrodos desde un conductor de electrodos múltiples.

15 La Figura 4 muestra un esquema de otra variante (que indica parámetros ilustrativos) de un sistema para optimizar la posición de los electrodos. Se pueden utilizar dos modalidades de artefactos. La modalidad principal es la electromiografía y la segunda modalidad es la electrocardiografía (y, específicamente, la variabilidad del ritmo cardíaco o VRC). En la Figura 4, el sistema proporciona una estimulación de 1-10 Hz a través de la totalidad o parte de los electrodos de un conductor de electrodos múltiples. Los mismos electrodos que aplican la estimulación se pueden utilizar para registrar el artefacto por estimulación inmediatamente después de la estimulación, según se menciona anteriormente. La señal posterior al (artefacto por) estimulación puede medirse entre pulsos de estimulación; en este ejemplo, la modalidad de artefacto es la electromiografía, y señal del artefacto por estimulación se filtra a un ancho de banda de 20-450 Hz, y se amplifica a un aumento de 100 o 1000x. El sistema se configura para tener una rápida recuperación desde la estimulación de aproximadamente 5 ms, y una frecuencia de muestreo para detectar el artefacto por estimulación de aproximadamente 1-2 Hz a 12 bits. Según se ha mencionado, se puede producir el procesamiento de muestreo al nivel del electrodo (o electrodos), el controlador, el módulo de análisis, o cualquier otra parte adecuada del sistema. La señal recibida se puede registrar y almacenar, y se puede utilizar para calcular el valor medio con otras señales o para procesamientos posteriores (p. ej., cálculo de un índice).

20

25

La segunda modalidad de artefacto que puede utilizarse adicionalmente en el ejemplo que se muestra en la Figura 4 es la modalidad de electrocardiografía. En particular, en este ejemplo, se utiliza la variabilidad del ritmo cardíaco. Por ejemplo, se registra la variabilidad del ritmo cardíaco frente a un electrodo en la sonda y un electrodo adicional (p. ej., electrodo de referencia) en cualquier otra parte del cuerpo del sujeto. Se puede utilizar cualquier otra entrada de sensor adecuada, como, por ejemplo, un electrodo tradicional para electrocardiografía de tórax o de piel. El sistema puede medir el intervalo RR desde la electrocardiografía (p. ej., en un intervalo de más/menos 2 ms), y puede filtrar la señal por artefacto recibida utilizando un ancho de banda de aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 Hz, según se indica. La señal también se puede amplificar por 100 o 1000x, y la frecuencia de muestreo puede oscilar entre aproximadamente 250 y 1 KHz a 12 bits.

30

35

Según lo mostrado anteriormente, en algunas variantes, el sistema monitoriza la electromiografía (y/o electrocardiografía) entre pulsos de estimulación, permitiendo a un cirujano colocar y programar el electrodo objetivamente para reducir el artefacto. De esta forma, el sistema puede proporcionar indicadores sobre la marcha (p. ej., en tiempo real o semi-real) de un indicador o artefacto (y/o artefacto más eficacia del estímulo objeto de tratamiento). Así se pueden evitar riesgos en la implantación y estimulación de un sujeto, y se depende menos de la habilidad y experiencia del médico. Los ensayos preliminares con animales pueden mostrar si el sistema o tipo de electrodo adecuado es el factor dominante y ayudan potencialmente a seleccionar tipos de electrodos, y también pueden mostrar si el efecto de estimulación deseado (p. ej., niveles de Factor de Necrosis Tumoral) y los límites del artefacto son independientes o están correlacionados.

40

45 Según lo mencionado anteriormente, se puede utilizar cualquier modalidad de artefacto adecuada. La Figura 5 ilustra algunas de las modalidades de artefacto más habituales que se pueden utilizar, especialmente aquellas que son útiles para colocar o seleccionar electrodos para estimular el reflejo inflamatorio. La columna "medición" indica una forma en que se puede medir la modalidad de artefacto. Está previsto incorporar otras variantes. La columna "mecanismo" sugiere algunas formas en que pueden aparecer estos artefactos debido a la estimulación desde electrodos que van dirigidos al reflejo inflamatorio.

50

La Figura 6 ilustra esquemáticamente otro ejemplo de sistema para optimizar la posición de electrodos utilizando el artefacto por estimulación. En este ejemplo, la modalidad de artefacto es la electromiografía. En la parte izquierda de la figura aparece un músculo en relación con una parte del reflejo inflamatorio, el nervio vago (NV). En este ejemplo, la aplicación de estimulación dirigida a alcanzar el nervio vago (desde el estimulador en la parte superior) puede dar lugar a la estimulación colateral del músculo, que se puede detectar. El módulo mostrado en la parte inferior derecha de la figura indica una forma en que se puede detectar, y por tanto, analizar este artefacto por estimulación. En la Figura 6, las señales eléctricas del músculo (señal de electromiografía) se aíslan del impulso de estimulación para eliminar la señal de estimulación de alto nivel de la señal del artefacto. También se utiliza un filtro de ancho de banda para orientar el espectro de la señal del artefacto a una región más pequeña (p. ej., el intervalo particularmente relevante a las señales de electromiografía), y se puede amplificar (dando como resultado los "datos" indicados). La

55

60

señal también se puede digitalizar (convertidor analógico digital (CAD)) para un análisis adicional.

5 Los procedimientos y pasos de optimización anteriormente descritos también se pueden realizar, o volverse a realizar, una vez transcurrido un período de funcionamiento del dispositivo/sistema. Por ejemplo, la reoptimización rutinaria o regular puede formar parte del sistema de estimulación. Después, el sistema puede seleccionar automáticamente o semi-automáticamente un nuevo electrodo/par de electrodos óptimo (p. ej., al utilizar un conductor de múltiples electrodos) o sugerir la recolocación del electrodo o conductor, si el índice de artefacto queda fuera de un intervalo o límite actual o de entrada.

Si bien los sistemas, dispositivos y procedimientos del presente documento se han descrito en detalle con ilustraciones y ejemplos, estos últimos han de utilizarse únicamente con fines aclaratorios.

10

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para optimizar la posición de un electrodo con relación al reflejo inflamatorio de un sujeto, comprendiendo el sistema:
 - 5 un controlador configurado para aplicar un protocolo de estimulación, en el que el controlador es ajustable para que la intensidad, duración, y/o frecuencia de la estimulación se puedan ajustar;
 - un módulo de análisis configurado para recibir corriente del electrodo y el controlador, y para detectar un artefacto por estimulación, en el que el módulo de análisis también está configurado para eliminar la estimulación aplicada y filtrar la actividad eléctrica detectada; y
 - 10 una salida configurada para presentar un indicador de la potencia del artefacto por estimulación, **caracterizado por** un electrodo configurado tanto para aplicar estimulación como para detectar actividad eléctrica.
2. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un anclaje conectable configurado para asegurar el electrodo en una primera posición.
3. El sistema de la reivindicación 2, en el que el anclaje es ajustable para que se pueda desconectar o reconectar de forma controlada.
- 15 4. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además una multitud de electrodos colocados en un cuerpo de sonda.
5. El sistema de la reivindicación 1, en el que el módulo de análisis comprende además un amplificador configurado para amplificar la actividad eléctrica detectada.

FIG 1: Colocación guiada por artefactos y programación de conductores de electrodos percutáneos

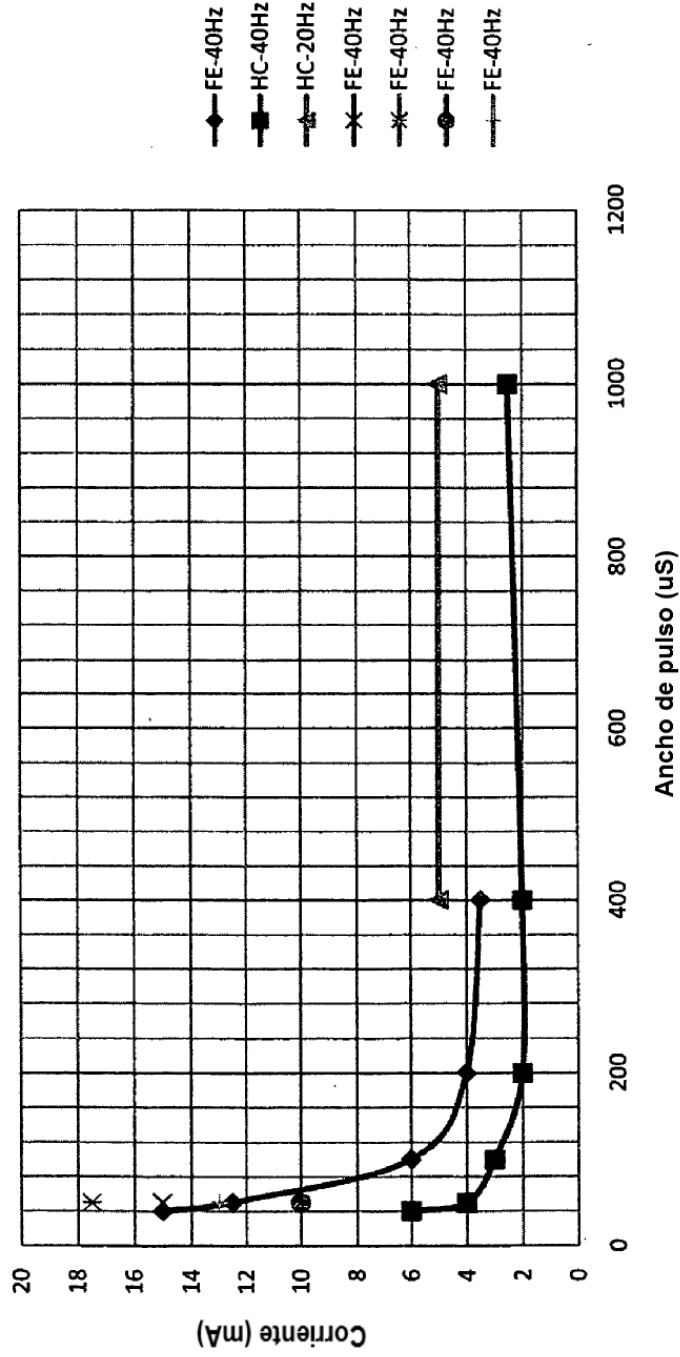
- **Problema**
 - Estimulación eficaz sin efectos secundarios (puede no ser un problema si los límites de la estimulación son extremadamente bajos)
- **Observaciones**
 - El artefacto (es decir, el tirón muscular) fue el problema más importante en la estimulación de las ratas. Los problemas se resolvieron al recolocar el electrodo.
 - Las pruebas anecdóticas verifican que el artefacto es un problema significativo en las inserciones percutáneas y exige una importante modificación para conseguir la estimulación eficaz del nervio vago (SNV).
- **Sistema propuesto**
 - El artefacto por electromiografía se puede utilizar para indicar el artefacto por estimulación mientras el cirujano inserta el electrodo permitiendo optimizar la colocación.
 - Los contactos cuadrupolares permiten que se evalúen 6 contactos para que el artefacto sea mínimo durante la programación.
 - Se podría utilizar para la colocación de electrodos en cualquier técnica quirúrgica mínimamente invasiva de estimuladores, incluyendo la estimulación del nervio vago.



FIG. 2

Curvas de Resistencia-Duración (Rata)

Bipolar (FE 1 mm, HC 3,5 mm)



- Direccionalidad: Solo se muestra utilizando estímulos monofásicos cuando el espaciado es 4mm (15vs>20mA)
- Espaciado FE (bifásico): No hay diferencia entre 1, 2, 4 mm

FIG. 3: Colocación guiada por Artefactos y Programación de Sistemas

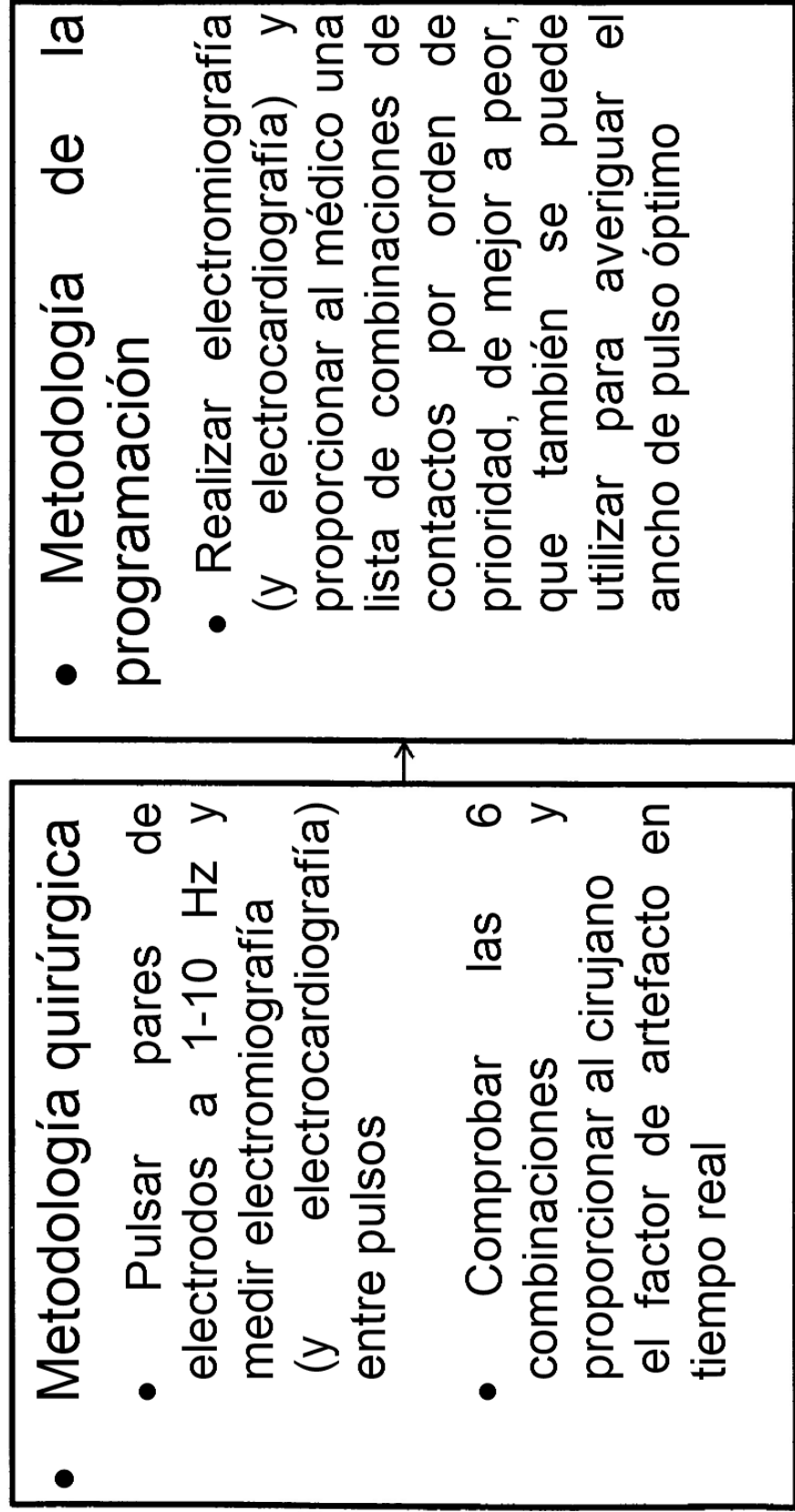


FIG. 4: Especificaciones del Sistema de Colocación guiada por Artefactos

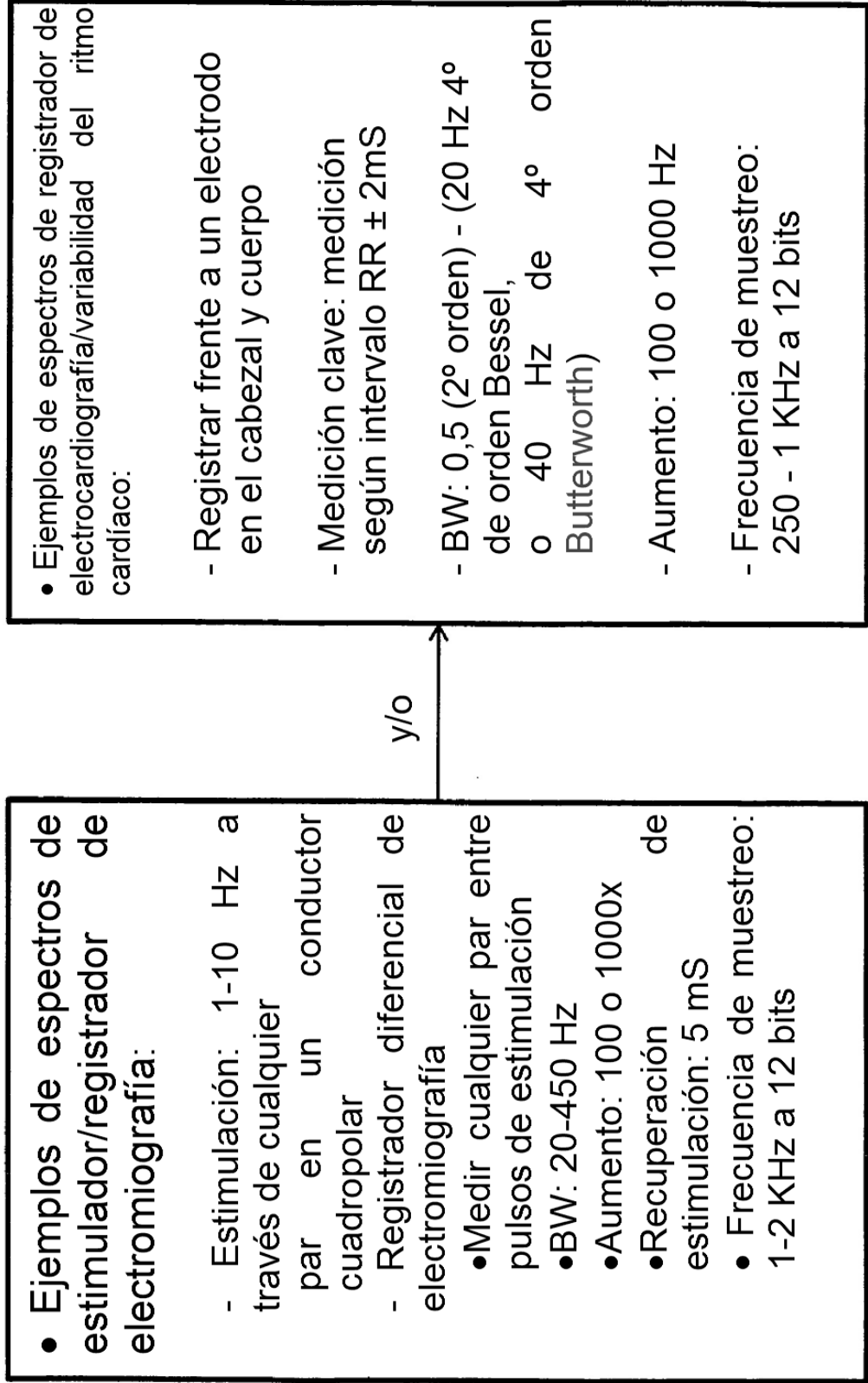


FIG. 5: Tipos de Artefactos y Técnicas de medición

Artefacto	Medición	Mecanismo
Músculo (p. ej., tirón)	Electromiografía evocada	Propagación de corriente colateral a músculos y nervios
Sensación/Dolor	Información del paciente	Propagación de corriente colateral a nervios
Bradycardia vagal, bloqueo atrioventricular, asistole ventricular	Electrocardiografía: Ritmo Cardíaco Instantáneo (RCI), Variabilidad del Ritmo Cardíaco (VRC)	Estimulación de fibras vagales que no son objeto de tratamiento
Voz/Ronquera/Tos	Información del paciente	Estimulación de fibras vagales que no son objeto de tratamiento
Parestesia	Información del paciente	
Disnea	Monitorización respiratoria	Estimulación de cuerpos carotídeos, barorreceptores arteriales y fibras c cardíacas
Motilidad gastrointestinal	Monitorización del ácido gástrico	Estimulación de fibras vagales que no son objeto de tratamiento
Fiebre	Temperatura	
Hipertensión	Variabilidad del Ritmo Cardíaco, presión arterial	Estimulación de cuerpos carotídeos, barorreceptores arteriales y fibras c cardíacas

FIG. 6: Esquema del sistema para optimizar la posición del electrodo utilizando artefactos por electromiografía

